Ueber die durch Verkettung von Koffein mit Phenolen entstehenden Produkte.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN

VORGELEGT VON

Albert Baumann
aus Benares.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Berlin 1913
Emil Ebering
Mittelstraße 39.

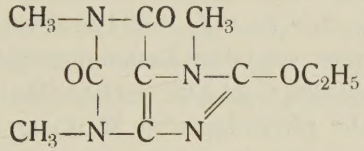
Von der Fakultät angenommen am 6. März 1913.
Referent: Prof. Dr. **Wislicenus.**
Dekan: Prof. Dr. **Blochmann.**

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547017_0012

Emil Fischer bringt in den Berichten der Chemischen Gesellschaft vom Jahre 1881, Bd. 14, 1 S. 640 interessante Feststellungen über ein Kondensationsprodukt von Bromkoffein und Aethylalkohol, bei dem das in γ-Stellung des Purinkernes befindliche Bromatom des Koffeinmonobromids ausgetauscht ist gegen Aethoxyl. Er nennt es daher Aethoxykoffein und gibt ihm die Konstitutionsformel



Die Herstellung desselben erfolgt durch Umsetzung von Kaliumäthylat mit Bromkoffein nach der Gleichung:

$$C_8H_9O_2N_4Br + C_2H_5OK = KBr + C_8H_9O_2N_4(OC_2H_5).$$

Ueber die physiologische Wirkung des in den Arzneischatz aufgenommenen Aethoxykoffeins habe ich weiter unten nähere Mitteilungen gemacht.

G. Magnanini-Modena stellte[1] 1890 auf analoge Weise eine Verbindung von Koffein mit Amylalkohol her, und ebenso eine solche von Phenol und Koffein, welchen Kondensationsprodukten ihrer Zusammensetzung nach die Namen Amyloxykoffein und Phenoxykoffein zukommen.

Ueber die Darstellung des letzteren finden sich in der

---

1. Ber. d. Chem. Ges. XXV, 3 S. 45.

Literatur nur unzulängliche Angaben, über die Eigenschaften der Verbindung verlautet fast nichts.

A. J. Ultée hat dann ebenfalls Versuche unternommen, Phenole mit Koffein zu verketten. Er beschreibt[2] von diesen zwei Additionsprodukte, die er durch Vermischen äquimolekularer Mengen der Komponenten in warmer, konzentrierter, wässeriger Lösung erhalten hat, nämlich ein Koffein-Pyrogallol von der Form $C_8H_{10}O_2N_4.C_6H_6O_3 + 4H_2O$ und ein Koffein-Phloroglucin $C_8H_{10}O_2N_4.C_6H_6O_3 + 2H_2O$.

Auch Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 1902, I. Bd. S. 913, führt zwei derartige Additionsprodukte auf, die dargestellt werden durch Auflösen von Koffein in der berechneten Menge geschmolzenem Phenol und die unter die Arzneimittel Eingang gefunden haben, nämlich ein Koffeo-Phenol $C_8H_{10}O_2N_4.C_6H_6O + 2H_2O$ (Mol. Gew. 306) und ein Koffeo-Resorzin von der Zusammensetzung

$$C_8H_{10}O_2N_4.C_6H_6O_2 + H_2O \text{ (Mol. Gew. 322).}$$

Ueber die physiologische Wirkung auch dieser beiden Arzneikörper sind weiter unten nähere Mitteilungen gemacht.

Den vorliegenden Literaturangaben über die Einwirkung von Phenolen auf Koffein sind sichere Anhaltspunkte für die Darstellung nicht zu entnehmen. Anscheinend verlaufen die Reaktionen nicht einheitlich. Es erschien deshalb lohnend und aussichtsvoll, die Reaktionsfähigkeit der Phenole gegenüber dem Koffein systematisch durchzuprüfen.

Mir wurde daher von Herrn Professor Dr. Thoms, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Berlin, die Aufgabe gestellt, verschiedene Phenole mit Koffein zu verketten. Auch war es von Interesse festzustellen, wie die Spaltung solcher Körper verlaufen würde. Vom Aethoxykoffein weiß man, daß es beim Behandeln mit Salzsäure neben Hydroxykoffein Aethylchlorid liefert.

---

1. Chem. Zentralblatt vom Jahre 1910, I., 81. Jahrg. S. 519. Originalveröff. Chem. Weekblad 7, 32—34.

Außer den bekannten Phenolen wurden dann noch zwei Phenolkarbonsäuren und der Methylester einer derselben in die Versuchsreihe mit einbezogen.

Zuerst stellte ich mir als Ausgangskörper für meine Arbeiten Chlorkoffein her. Von den verschiedenen Vorschriften, die für die Darstellung des von Rochleder zuerst erhaltenen Chlorkoffeins existieren, entsprach die von E. Fischer in den Annalen der Chemie Bd. 221 S. 336 veröffentlichte meinen Zwecken am besten.

Ueber die Darstellung des Phenoxykoffeins stand mir die Originalveröffentlichung nicht zur Verfügung, sondern nur ein kurzes Referat in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft vom Jahre 1892 Bd. 25, 3, S. 45 von folgendem Wortlaut: „Chlorkoffein löst sich in der Wärme in wässerig-alkalischer Phenollösung auf. Nach dem Verdünnen der Lösung fällt überschüssiges Alkali Phenoxykoffein, welches aus heißem Wasser kristallisiert wird. Schmelzpunkt 143 °.“

Nach dieser Vorschrift gelang mir die Herstellung des Stoffes nicht. Ich beschreibe im experimentellen Teile der Arbeit zwei andere Darstellungsmethoden, die das gewünschte Ergebnis lieferten. Nach einer dieser Methoden läßt sich das Phenoxykoffein durch langes Kochen von Chlorkoffein in wässerig-alkalischer Lösung erhalten, bei der andern, die allerdings rascher verläuft, muß unter Druck erhitzt werden.

Wie ebenfalls im praktischen Teil dieser Arbeit gezeigt wird, gelingt bei anderen einwertigen Phenolen die Kondensation nur unter zum Teil recht erheblichem Druck, während bei den herangezogenen zweiwertigen Phenolen wieder bloßes Kochen genügt, ja sogar beim Erhitzen unter Druck starkes Verschmieren der Substanzen stattfindet und die Ausbeute sehr verschlechtert wird.

Neben der Dauer der Einwirkung und der Höhe der Temperatur mußte in jedem einzelnen Fall auch das Lö-

sungsmittel und das Optimum der für die Darstellung anzuwendenden Alkalimenge ermittelt werden. Während die Bildung der meisten der später zu beschreibenden Produkte in wässeriger Lösung gelang, ergaben wiederum einige andere unvergleichlich bessere Ausbeuten in Xylollösung. Das durch Verkettung von Thymol mit Koffein zu bildende Präparat konnte aus Wasser überhaupt nicht erhalten werden. Alkohol war als Lösungsmittel deshalb ausgeschlossen, weil bei dessen Verwendung Aethoxykoffein entsteht.

Es schien nicht unmöglich, daß es sich bei der Herstellung des Phenoxykoffeins und anderer Verbindungen des Koffeins mit Phenolen nicht um eine Reaktion zwischen Chlorkoffein und Phenolen handle, sondern um eine solche zwischen 1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxy-8-hydroxypurin (Hydroxykoffein) und Phenol, so daß z. B. Phenoxykoffein erst entsteht, wenn sich Hydroxykoffein fertig gebildet hat. Diese Möglichkeit fand ich jedoch durch dahingehende von mir angestellte Versuche nicht bestätigt.

Zwar bildet sich, wie E. Fischer schon im 3. Band des 28. Jahrgangs der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft S. 2486 erwähnt, bei längerem Kochen von Chlorkoffein in wässerig-alkalischer Lösung Hydroxykoffein. Aber Versuche, Hydroxykoffein mit Phenol zu kondensieren, gelangen mir weder durch stundenlanges Kochen beider, noch bei mehrstündiger Anwendung von hoher Temperatur und Druck im Einschlußrohr. Diese Versuche wurden, sei es mit oder ohne Zusatz von Alkali zu der wässerigen Lösung der zwei Stoffe, mit demselben negativen Resultat unternommen. Ich erhielt in jedem Falle Hydroxykoffein neben Phenol zurück. Kondensation trat nicht ein.

Beim Arbeiten mit den drei zweiwertigen Phenolen ergab sich die immerhin bemerkenswerte Tatsache, daß Stoffe, bei denen beide Hydroxylgruppen des Phenols durch Koffeinreste besetzt waren, neben Stoffen entstanden, die noch je eine freie Hydroxylgruppe enthielten, daß also ge-

ringe Mengen des Kondensationsproduktes von 1 Molekül Phenol und 2 Molekülen Koffein (Diverbindung) neben der Monoverbindung erhalten wurden, selbst wenn die für die Bildung der Monoverbindung gerade benötigten Mengen angesetzt wurden.

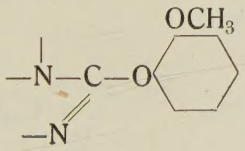
Ein Analogon fand ich in Winthers „Patente der Organischen Chemie" Bd. I S. 1115, Patentanspruch der Farbwerke vorm. Meister, Lucius u. Brüning in Höchst a. M. Es entsteht danach nämlich Dikoffeinäthylendiamin, wenn nach der für die allein bezweckte Darstellung des Koffeinäthylendiamins angewandten Menge Chlorkoffein das Entstehen von ausschließlich Monokoffeinäthylendiamin erwartet werden müßte.

Zur rationellen, direkten Darstellung der Diverbindungen gebe ich im nachfolgenden ebenfalls ein Verfahren an.

Noch zu erwähnen habe ich, daß die Darstellung der Paraverbindungen immer glatter verlief als die der Ortho- und Metaverbindungen. So gelang auch die Kondensation von p-Oxybenzoësäure mit Chlorkoffein sehr glatt, während die Verkettung von o-Oxybenzoësäure und auch von Salicylsäuremethylester mit Chlorkoffein ergebnislos versucht wurde.

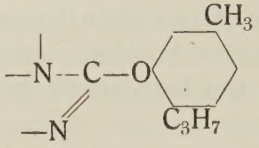
Tabellarische Uebersicht der von mir hergestellten Koffeinderivate.

Guajakolverbindung des Koffeins



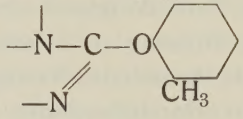
$= C_{15}H_{16}O_4N_4$

Thymolverbindung



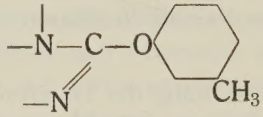
$= C_{18}H_{22}O_3N_4$

Orthokresolverbindung



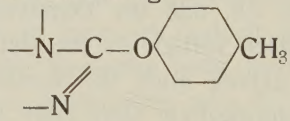
$= C_{15}H_{16}O_3N_4$

Metakresolverbindung



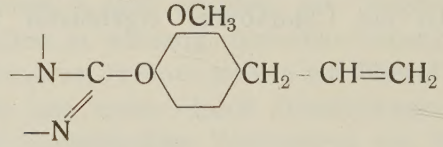
$= C_{15}H_{16}O_3N_4$

Parakresolverbindung



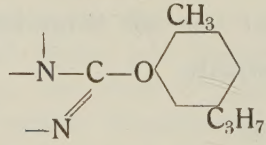
$= C_{15}H_{16}O_3N_4$

Eugenolverbindung



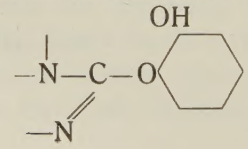
$= C_{18}H_{20}O_4N_4$

Carvacrolverbindung



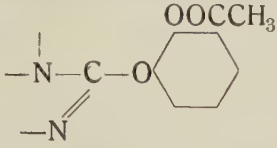
$= C_{18}H_{22}O_3N_4$

Brenzkatechinmonokoffeinverbindung



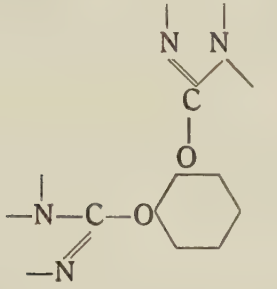
$= C_{14}H_{14}O_4N_4$

Acetylderivat der Brenzkatechinmonokoffeinverbindung



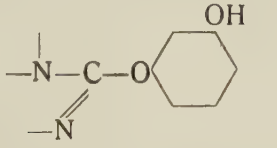
$= C_{16}H_{16}O_5N_4$

Brenzkatechindikoffeinverbindung



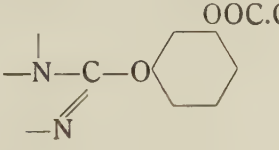
$= C_{22}H_{22}O_6N_8$

Resorcinmonokoffeinverbindung



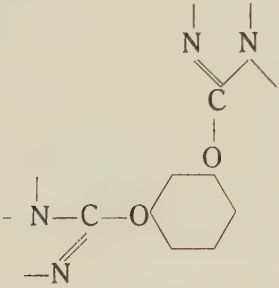
$= C_{14}H_{14}O_4N_4$

Acetylderivat der Resorcinmonokoffeinverbindung



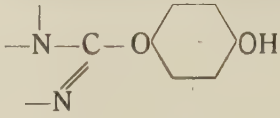
$= C_{16}H_{16}O_5N_4$

Resorcindikoffeinverbindung



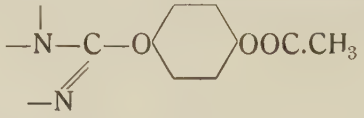
$= C_{22}H_{22}O_6N_8$

Hydrochinonmonokoffeinverbindung



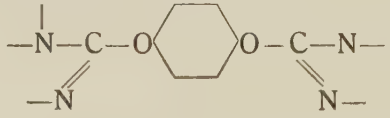
$= C_{14}H_{14}O_4N_4$

Acetylderivat der Hydrochinonmonokoffeinverbindung



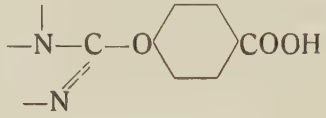
$= C_{16}H_{16}O_5N_4$

Hydrochinondikoffeinverbindung



$= C_{22}H_{22}O_6N_8$

Paraoxybenzoësäureverbindung



$= C_{15}H_{14}O_5N_4$

Spaltung der Alkyl- bezw. Phenylderivate mit Salzsäure.

Während das von E. Fischer beschriebene Aethoxykoffein durch warme verdünnte Salzsäure außerordentlich leicht in Chloräthyl und Hydroxykoffein gespalten wird nach der Gleichung: $C_8H_9O_2N_4.OC_2H_5 + HCl = C_2H_5Cl + C_8H_9O_2N_4.OH$, scheinen die dem Aethoxykoffein analogen Kondensationsprodukte von Phenolen und Koffein recht beständig gegenüber heißer Salzsäure zu sein. Um Spaltung herbeizuführen, war wenigstens bei Phenoxykoffein und dem Thymolderivat stundenlanges Erhitzen mit 38proz. Salzsäure bei hoher Temperatur und Druck erforderlich. Dann erst trat Spaltung ein; und zwar entstanden Hydroxykoffein und das betreffende Phenol.

Die Spaltung durch alkoholisches Kali, ebenfalls an Thymoxy- und Phenoxykoffein durchgeführt, verlief mit demselben Resultat wie die Spaltung mit Salzsäure. Sie trat aber schon ziemlich rasch durch Kochen ein.

Phenoxykoffein wurde außerdem noch mit wässerigem Alkali gespalten. Die Spaltung geht in wässeriger Natronlauge langsamer vor sich als in alkoholischer Lauge, sonst aber in demselben Sinne. Andere Spaltprodukte als die erwähnten wurden nicht gefaßt.

Physiologische Wirkung der Koffeinderivate.

Zu Aethoxykoffein bemerkt die Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie I. Bd. S. 306:

Anwendung: Das durch die Einführung der Aethoxylgruppe in das Koffein dargestellte Aethoxykoffein ist ein Narkotikum. Es wirkt zwar Herzschlag und Blutdruck steigernd wie Koffein, aber zugleich narkotisch. Man gibt es in Gaben von 0,20 g bei Migräne und Trigeminusneuralgie. Subkutane Injektionen wirken nach Ceola anästhesierend. Höchstgabe 0,30 g. Große Dosen verursachen Magenstörungen, Krampf, Nausea, sowie Schwindelgefühle und Kollaps. (Nach Filehne und Dujardin-Beaumetz.)

Zu Coffeinum phenylicum, Koffein-Phenol, Koffeo-Phenol- und Coffeinum resorcinicum, Koffein-Resorzin, Koffeo-Resorzin sagt Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 1902 I. Band S. 913:

Anwendung: Zu subkutanen Injektionen. Es ist leicht löslich in Wasser und nicht ätzend und vereinigt in sich die Wirkungen der Karbolsäure und des Koffeins.

Die physiologische Prüfung der von mir dargestellten Phenol-Koffeinderivate ist noch nicht abgeschlossen.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Chlorkoffeins.

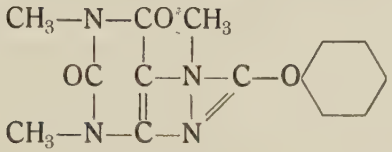
Die folgenden Ausführungen lehnen sich mit eigenen Zusätzen und Erweiterungen an die von E. Fischer gegebene Vorschrift an[1].

Ein Teil Koffein wird fein zerrieben, durch Trocknen bei 100—120° vom Kristallwasser befreit und hierauf mit 8 Teilen reinem und trockenem Chloroform in einem Rundkolben am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Auch Rundkolben und Kühler sind vor der Operation zu trocknen. Durch die siedende Lösung leitet man dann einen kräftigen Chlorstrom, der durch Vorlegen von zwei mit konzentrierter Schwefelsäure beschickten Waschflaschen völlig getrocknet ist. Nach kurzer Zeit beginnt in der Chloroformlösung eine reichliche Abscheidung von salzsaurem Koffein, das sich gleich beim Entstehen zu einer kompakten Kristallmasse zusammenballt. Aus dem Grunde empfiehlt es sich, das Einleitungsrohr so weit wie möglich zu wählen, besonders den in die Flüssigkeit direkt eintauchenden Teil desselben, da sich in dem Rohr sonst Kristalle hochschieben. Sobald die Entwicklung von Salzsäure aufgehört hat und die Lösung wieder klar geworden ist, ist die Reaktion beendet. Das Chloroform wird jetzt auf dem Wasserbade abdestilliert. Das Chlorkoffein bleibt als harte, weiße Kristallmasse zurück, welche durch Erhitzen in Schalen von dem Rest des

1. Annal. Band 221 S. 336.

Chloroforms befreit und zum Schluß mit wenig Wasser ausgekocht wird. Das so erhaltene Produkt ist schneeweiß und hat den Schmelzpunkt 188°. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Phenolverbindung des Koffeins.



1 Molekül Chlorkoffein wurde mit 1 Molekül KOH und 1 Molekül Phenol in Reaktion gebracht. Die oben formulierte Verbindung wurde erhalten:

1. Durch 6stündiges Kochen von 18,4 g Chlorkoffein, 5,0 g KOH und 8,0 g Phenol mit 50 g Wasser am Rückflußkühler, oder 2. rascher, in 1 Stunde, durch Erhitzen von 2,3 g Chlorkoffein, 0,75 g KOH und 1,0 g Phenol mit 5 g Wasser in einer Druckflasche, die sich in einem Glycerinbad von 120° befand und ab und zu umgeschüttelt wurde.

Der Beginn der Reaktion wurde an dem Auftreten eines gelblichen Oeles erkannt und die Umsetzung war beendet, wenn sich in dem Reaktionsgemisch keine Chlorkoffeinpartikel mehr zeigten und das in der klaren Lösung abgeschiedene Oel sich nicht mehr vermehrte. Letzteres erstarrte wenige Stunden nach dem Erkalten zu einer festen Kristallmasse, die am besten aus verdünntem Alokohol umkristallisiert wurde.

Der Stoff zeigte dann den scharfen Schmelzpunkt 143° und gab die Murexidreaktion. Die Beilsteinsche Halogenprobe ergab die völlige Abwesenheit von Chlor.

Die Verbindung kristallisierte in kleinen Nadeln. Da

sie in Wasser in beträchtlicher Menge löslich ist, so konnte die Verbindung quantitativ nur gewonnen werden durch Eindampfen der Mutterlauge auf dem Wasserbade und wiederholtes Ausziehen des Trockenrückstandes mit Alkohol, bis zuletzt nur Chlorkalium zurückblieb. Wurden die Alkoholauszüge etwas abgedunstet, mit Wasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzt und letztere durch Zusatz einer Spur Alkohol wieder behoben, so kristallisierte in kurzer Zeit der Stoff aus, zunächst noch mit unreinem Schmelzpunkt. Jedenfalls führte das Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol viel rascher zu einem reinen Körper und ergab eine bessere Ausbeute, als die Kristallisation aus Wasser, bei welcher der Stoff erst nach öfterem Umkristallisieren rein weiß war und den angegebenen Schmelzpunkt scharf zeigte.

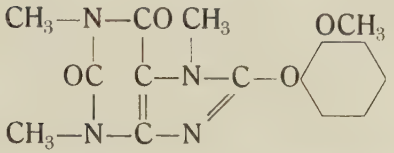
Von 38proz. Salzsäure wurde der Stoff schon in der Kälte leicht gelöst und aus dieser Lösung durch Zugabe von Wasser wieder unverändert abgeschieden. Durch Aufkochen mit 15proz. Natronlauge wurde er nicht gelöst oder verändert. In Chloroform löste er sich spielend. Die Verbindung schmeckte viel weniger bitter als Chlorkoffein und war farb- und geruchlos.

Analysen:

0,1535 g Subst.: 26,0 ccm N (14°; 755 mm).
0,0936 g Subst.: 0,2006 g CO_2; 0,0437 g H_2O.

Für $C_{14}H_{14}O_3N_4$:
Ber.: C 58,71; H 4,93; N 19,59.
Gef.: C 58,45; H 5,22; N 20,01.

Guajakolverbindung des Koffeins.



1,24 g Guajakol und 2,3 g Chlorkoffein, also gleiche Moleküle, wurden mit einem Ueberschuß an Kaliumhydroxyd gleich 0,75 g und 5 g Wasser in einer Druckflasche eingeschlossen. Letztere wurde unter zeitweiligem Umschütteln 4 Stunden lang in einem Glycerinbad belassen, dessen Temperatur auf 140° gehalten wurde.

Nach dem völligen Verschwinden des Chlorkoffeins bestand der Inhalt der Flasche aus zwei heterogenen Schichten; aus einer unteren, durchsichtigen, öligen Masse, oben aus einer blanken, wässerigen Lösung. Die Oelschicht erstarrte beim Abkühlen in Eis zu einer dicken Masse, die auf Ton gestrichen nach einem Tag eine feste Kristallmasse bildete.

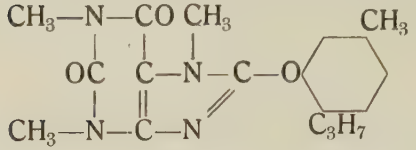
Diese wurde aus absolutem Alkohol umkristallisiert und kam daraus in feinen, farblosen Nadeln heraus. Schmelzpunkt 151—152°. Der Stoff enthielt nach Beilstein geprüft kein Halogen und gab die Murexidreaktion. Er war geruchlos von nur schwach bitterem Geschmack.

Analysen:

0,1601 g Subst.: 24,1 ccm N (16°; 763 mm).
0,1303 g Subst.: 0,2706 g CO_2; 0,0629 g H_2O.

Für $C_{15}H_{16}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 316,17):
Ber.: C 56,93; H 5,10; N 17,73.
Gef.: C 56,64; H 5,40; N 17,85.

Thymolverbindung des Koffeins.



Dieser Stoff ließ sich in wässeriger Lösung nicht herstellen. Gute Resultate wurden erhalten durch folgende Arbeitsweise: 23,0 g Chlorkoffein, 15,0 g Thymol und 15,0 g KOH, alle drei fein zerrieben, wurden mit 75 g Xylol in einem Becherglas im Autoklaven erhitzt. Auf dem Boden des Autoklaven befanden sich noch 300 g Xylol. Nach 3½stündigem Erhitzen auf 155° befand sich in dem Becherglas eine gleichmäßige Kristallmasse. Sie wurde mehrfach mit Alkohol extrahiert, bis sich der Rückstand, auf Platinblech erhitzt, als rein anorganisch erwies und sich restlos in Wasser löste. Die vereinigten Alkoholauszüge wurden zum Sieden erhitzt, mit heißem Wasser versetzt, bis kein Wasser mehr ohne bleibende Trübung aufgenommen wurde. Aus dieser wenig wasserhaltigen, alkoholischen Lösung kristallisierte der Stoff in feinsten weißen Nädelchen.

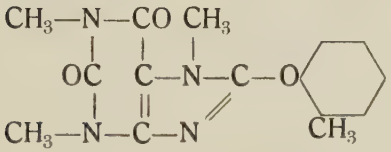
Die Ausbeute war eine befriedigende. Auch aus Ligroin kann man die Verbindung gut umkristallisieren. Sie kommt aus letzterem Lösungsmittel in Warzen heraus. Schmelzpunkt 130 bis 132°. In Wasser ist der Stoff äußerst schwer löslich. Am ausgeglühten Kupferdraht zeigte er keine Halogenflamme. Er gibt die Murexidreaktion. In 38proz. Salzsäure löst sich die Verbindung leicht, schwerer in 25proz. Salzsäure. Auf Zusatz von viel Wasser wird sie wieder unverändert abgeschieden. Von 15proz. Natronlauge wird sie bei kurzem Kochen nicht angegriffen; bei längerem Kochen entsteht, wie später ausgeführt, Thymolnatrium neben dem Natriumsalz des Hydroxykoffeins.

Analyse:

0,1447 g Subst.: 20,6 ccm N (15 °; 744 mm).
0,1488 g Subst.: 0,3444 g CO_2; 0,0893 g H_2O.

Für $C_{18}H_{22}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 342,22):
Ber.: C 63,12; H 6,48; N 16,38.
Gef.: C 63,12; H 6,71; N 16,52.

Orthokresolverbindung des Koffeins.



Der Versuch wurde mit gleichen Molekülen Chlorkoffein und o-Kresol ausgeführt. Aetzkali wurde im Ueberschuß angewandt. Es wurden 2,3 g Chlorkoffein, 1,1 g o-Kresol und 1,5 g Aetzkali mit 5 g Wasser in der Bombe im Schießofen 2 Stunden lang auf 150 ° gehalten.

Das anfangs ölige Produkt war bis zum nächsten Tag zu einer dicken, gelblichen Kristallmasse erstarrt, die aus absolutem Alkohol umkristallisiert wurde.

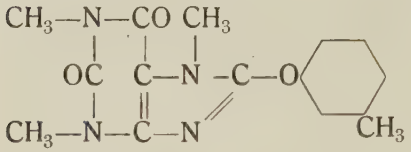
Die Ausbeute war eine befriedigende. Schmelzpunkt des reinen Stoffes 150—151 °. Am Kupferdraht zeigte derselbe keine Grünfärbung der Flamme. Er gab die Murexidreaktion. Die Kristalle bestanden aus kleinen, weißen Nadeln, die geschmack- und geruchlos waren.

Analyse:

0,2180 g Subst.: 33,9 ccm N (13 ° 766 mm).
0,2302 g Subst.: 0,5028 g CO_2; 0,1184 g H_2O.

Für $C_{15}H_{16}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 300,17):
Ber.: C 59,97; H 5,37; N 18,67.
Gef.: C 59,57; H 5,75; N 18,71.

Metakresolverbindung des Koffeins.



m-Kresol und Chlorkoffein wurden in äquimolekularen Mengen mit einem Ueberschuß an Kaliumhydroxyd zur Reaktion gebracht, indem 30 Tropfen, gleich 1,0 g m-Kresol, mit 2,3 g Chlorkoffein, 1,5 g Kaliumhydroxyd und 5 g Wasser im Einschlußrohr im Bombenofen 4 Stunden lang auf 155° konstant gehalten wurden.

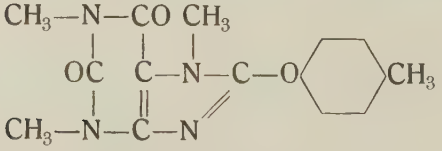
Das Kondensationsprodukt wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die Kristalle kamen in Form feinster, weißer, geschmack- und geruchloser Nadeln heraus. Schmelzpunkt 144—145°. Die Halogenprobe verlief negativ, die Murexidreaktion positiv.

Analysen:

0,1240 g Subst.: 19,5 ccm N (14°; 758 mm).
0,2142 g Subst.: 0,4705 g CO_2; 0,1055 g H_2O.

Für $C_{15}H_{16}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 300,17):
Ber.: C 59,97; H 5,37; N 18,67.
Gef.: C 59,91; H 5,51; N 18,66.

Parakresolverbindung des Koffeins.



2,3 g Chlorkoffein und 1,1 g p-Kresol, d. h. gleiche

Moleküle, wurden mit überschüssigem Kaliumhydroxyd (1,5 g) und 5 g Wasser in einer Bombe im Schüttelschießofen 4 Stunden lang auf 155° gehalten.

Das Endprodukt, in Gestalt einer bräunlichen Kristallmasse, wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, in Form von kleinen, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 138—139° erhalten. Die Murexidprobe fiel positiv aus. Die Chlorprobe nach Beilstein negativ.

Da die Ausbeute verhältnismäßig gering war und die wässerige Mutterlauge noch ziemlich viel Reaktionsprodukt enthalten mußte, wurde die letztere auf dem Wasserbade eingedampft. Der trockene Abdampfrückstand wurde mit absolutem Alkohol so oft extrahiert, bis nur noch rein weißes Chlorkalium hinterblieb.

Die vereinigten Alkoholauszüge wurden konzentriert und dann in der Siedehitze mit so viel heißem Wasser vorsichtig versetzt, als ohne bleibende Trübung geschehen konnte. Durch freiwillige Verdunstung wurde der Rest des Stoffes analysenrein mit dem oben angegebenen Schmelzpunkt und den sonstigen Eigenschaften erhalten.

Analysen:

0,1786 g Subst.: 27,8 ccm N (14°; 757 mm).

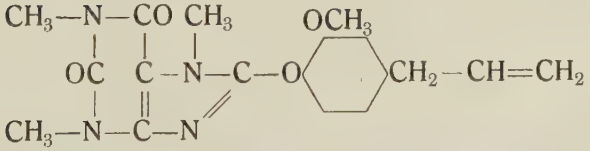
0,1579 g Subst.: 0,3452 g CO_2; 0,0793 g H_2O.

Für $C_{15}H_{16}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 300,17):

Ber.: C 59,97; H 5,37; N 18,67.

Gef.: C 59,62; H 5,62; N 18,44.

Eugenolverbindung des Koffeins.



Es wurden auf je 1 Molekül Eugenol 1 Molekül Chlor-

koffein in Arbeit genommen, und mit einem Ueberschuß von fein zerriebenem Kaliumhydroxyd in Xylol 6 Stunden lang bei 140° im Bombenrohr geschüttelt.

3,5 g Eugenol, 4,6 g Chlorkoffein und 4,0 g Kaliumhydroxyd reagierten dabei miteinander in 15 g Xylol unter Bildung einer zähen, dunkelroten Schmiere, die selbst nach mehreren Tagen nicht erstarrte. Durch Ausstreichen derselben auf Ton und Anfeuchten mit einigen Tropfen absolutem Alkohol wurden aus der Schmiere nach eintägigem Stehen im Eisschrank Kristalle erhalten, die beim Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol die Neigung zeigten, ölig herauszukommen, wobei das Oel erst nach langem Stehen erstarrte. Die Verbindung wurde daher aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute ziemlich gut.

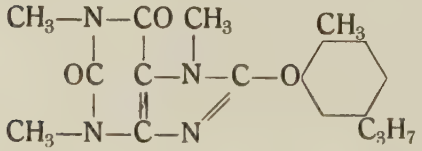
Der Stoff hat den Schmelzpunkt 119—120°. Er besteht aus kleinen, farblosen Nadeln ohne besonderen Geschmack oder Geruch. Die Murexidreaktion fiel positiv aus.

Analyse:

0,1114 g Subst.: 15,2 ccm N (16°; 751 mm).
0,1486 g Subst.: 0,3293 g CO_2; 0,0810 g H_2O.

Für $C_{18}H_{20}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 356,20):
Ber.: C 60,64; H 5,66; N 15,73.
Gef.: C 60,44; H 6,10; N 15,93.

Carvacrolverbindung des Koffeins.



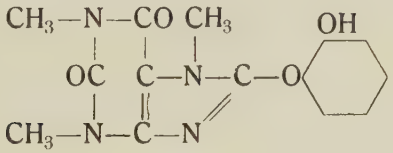
30 Tropfen, gleich 1,5 g Carvacrol, entsprechend 1 Mol, und 2,3 g Chlorkoffein, gleichfalls 1 Mol entsprechend, wur-

den mit 1,5 g, also einem Ueberschuß, feinstgepulvertem Aetzkali und 10 g Xylol im Einschlußrohr im Schüttelofen 3 Stunden lang auf 170° konstant gehalten.

Die Umsetzung ergab als Endprodukt einen zähen, braunen Teer, der, mit wenig kaltem Alkohol angerieben, Kristalle lieferte, welche aus verdünntem Alkohol gereinigt, zwischen 145 und 146° schmolzen und weiche, glänzende, weiße Nadeln darstellten. Dieselben waren geschmack- und geruchlos und gaben die Murexidreaktion. Sie erwiesen sich als halogenfrei. Die Ausbeute war zufriedenstellend.

Analyse:
0,1140 g Subst.: 15,8 ccm N (14°; 744 mm).
0,1946 g Subst.: 0,4495 g CO_2; 0,1164 g H_2O.
Für $C_{18}H_{22}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 342,22):
Ber.: C 63,12; H 6,48; N 16,38.
Gef. C 62,99; H 6,69; N 16,14.

Ortho-Oxyphenoxy-Koffein oder Brenzkatechinmonokoffeinverbindung.



Es wurden die für die Herstellung der Verbindung aus 1 Molekül Brenzkatechin und 1 Molekül Chlorkoffein, der „Monoverbindung", berechneten Mengenverhältnisse zur Reaktion gebracht.

Zu dem Zwecke wurden 1,5 g metallisches Natrium in 120 g Wasser gelöst und mit 6,6 g Brenzkatechin und 13,8 g Chlorkoffein am Steigerohr gekocht.

Nach 3½stündigem Kochen war völlige Lösung zu einer

dunklen Flüssigkeit eingetreten; nicht, wie beim Arbeiten mit der Druckflasche öfters beobachtet, Trennung in zwei klare, heterogene Schichten.

Wurde die Reaktion zu diesem Zeitpunkt unterbrochen, so hatte sich bis zum anderen Tag etwas fester Stoff abgeschieden. Derselbe wurde sodann von der Mutterlauge durch Absaugen getrennt.

Wurde das Abgesaugte in wenig Wasser suspendiert, wenig Natronlauge zugegeben und umgeschüttelt, so ging die Suspension teilweise in Lösung. Wurde diese schwach alkalische Flüssigkeit filtriert, so befand sich auf dem Filter nur Diverbindung. Im Filtrat fiel durch Einleiten von Kohlensäure nur Monoverbindung aus.

Die Hauptmenge an Reaktionsprodukten befand sich in der klaren Mutterlauge. Durch Kohlensäure fiel daraus mit sehr viel Monoverbindung wenig Diverbindung aus, die abgesaugt und, wie oben angegeben, getrennt wurden.

Auch die kohlensaure Flüssigkeit hielt noch geringe Mengen beider Stoffe gelöst.

Wurde die Reaktion aber nicht nach 3½ Stunden, sobald alles gelöst war, unterbrochen, so trat, während bis dahin die Flüssigkeit ruhig kochte, starkes Schäumen und Stoßen derselben mit gleichzeitiger Abscheidung eines feinen Pulvers ein.

Wurde das Pulver abgesaugt und wie oben behandelt, so erwies es sich ebenfalls als ein Gemenge von Mono- und Diverbindung.

Nach 2½stündigem Kochen war Diverbindung überhaupt nicht nachzuweisen, sondern nur wenig Monoverbindung neben noch nicht angegriffenem Chlorkoffein und Brenzkatechin.

Die Monoverbindung wurde aus Benzol umkristallisiert und hatte dann den scharfen Schmelzpunkt 215°. Auch aus Wasser kann die Verbindung umkristallisiert werden.

Sie stellt feine, weiße Nadeln dar, welche kein Chlor mehr enthalten und die Murexidreaktion geben. In Wasser-

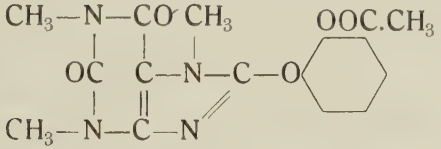
suspension findet durch tropfenweise zugefügte Lauge spielend leicht Lösung statt.

Die Diverbindung beschreibe ich weiter unten.

Analysen der Verbindung vom Schmelzpunkt 215°:
0,1049 g Subst.: 16,5 ccm N (17°; 752 mm).
0,1892 g Subst.: 0,3875 g CO_2; 0,0844 g H_2O.

Für $C_{14}H_{14}O_4N_4$ (Mol-Gew. 302,15):
Ber.: C 55,60; H 4,67; N 18,55.
Gef.: C 55,43; H 4,99; N 18,32.

Acetylderivat der Brenzkatechinmonokoffeinverbindung.



1,0 g der Brenzkatechinmonokoffeinverbindung werden mit 5 g Essigsäureanhydrid übergossen und geschüttelt.

In der Kälte ist eine Veränderung nicht zu beobachten. Beim Erhitzen auf einem Drahtnetz über kleiner Flamme tritt klare Lösung ein, die einige Minuten im Kochen gehalten wird. Es bildet sich dabei ein dicker, schwer beweglicher Sirup. Etwa 10 Minuten nach Abstellen der Flamme erstarrt die Masse. Am nächsten Tag wird die Kristallisation abgesaugt und aus der Mutterlauge der Rest mit Wasser gefällt.

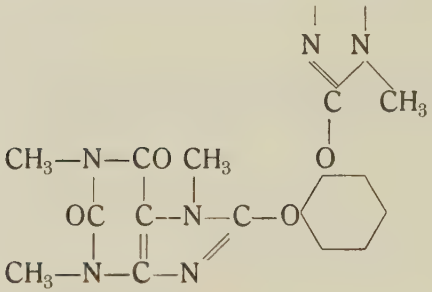
Die Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert und kommen als weiße, feste Nadeln vom Schmelzpunkt 186—187° heraus. Sie haben keinen Geschmack und Geruch, lösen sich nicht in verdünnter Natronlauge und geben die Murexidreaktion.

Analysen:

0,1183 g Subst.: 17,0ccm N (22°; 756 mm).
0,2013 g Subst.: 0,4104 g CO_2; 0,0884 g H_2O.

Für $C_{16}H_{16}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 344,17):
Ber.: C 55,79; H 4,69; N 16,28.
Gef.: C 55,60; H 4,91; N 16,54.

Brenzkatechindikoffeinverbindung.



Zur direkten rationellen Darstellung der „Diverbindung" wurden die dafür berechneten Mengenverhältnisse, d. h. auf 1 Molekül Brenzkatechin 2 Moleküle Chlorkoffein und 2 Moleküle KOH in geringem Ueberschuß mit 30 g Wasser gekocht. Gewichtsmengen: 1,1 g Brenzkatechin, 4,6 g Chlorkoffein und 1,5 g KOH.

Nach 8stündigem Kochen am Steigerohr wurde die Reaktionsmischung bis zum nächsten Tag beiseite gestellt.

Die Aufarbeitung des Versuchs erfolgte in derselben Weise, wie bei der Monokoffeinverbindung angegeben.

Die von der Mutterlauge durch Absaugen getrennte Abscheidung enthielt die Hauptmenge der Umsetzungsprodukte.

Durch Behandeln mit wenig sehr verdünnter Natronlauge erwies sie sich zur Hauptsache aus Diverbindung bestehend neben wenig Monoverbindung.

In die Mutterlauge eingeleitete Kohlensäure fällte gleichfalls beide Stoffe nebeneinander.

Die kohlensaure Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Xylol ausgekocht. Nach dem Versetzen der Xylollösung mit Ligroin kristallisierte bald Mono- neben Diverbindung aus. Trennung geschah durch verdünnte Natronlauge.

Später wurde die Diverbindung auch folgendermaßen hergestellt: 1,51 g Brenzkatechinmonokoffeinverbindung, entsprechend $^1/_2$ Molekül, wurde mit der $^1/_2$ Molekül Chlorkoffein entsprechenden Gewichtsmenge, gleich 1,14 g, einem Ueberschuß an Alkali (1,08 g KOH) und 30 g Wasser $5^1/_2$ Stunden am Steigerohr gekocht.

Im Verlaufe dieser Zeit waren die gröberen Chlorkoffeinpartikel völlig verschwunden und eine gleichmäßige, pulverförmige Abscheidung eingetreten.

Die letztere war fast reine Diverbindung in nahezu theoretischer Menge. Die aufgearbeitete Mutterlauge ergab noch ganz wenig Di- neben Monoverbindung.

Für die Diverbindung erwies sich folgendes Kristallisationsverfahren als geeignet: Das Rohprodukt wurde in heißem Chloroform gelöst, dem ebenso viel Wasser zugegeben worden war, als das Chloroform ohne Trübung aufnahm. Bis zum nächsten Tag erfolgte Kristallisation in farblosen, wohlgebildeten Nadeln vom Schmelzpunkt 280—281 °, die am Kupferdraht keine Halogenflamme zeigten, jedoch die Murexidreaktion gaben und ohne Geruch und Geschmack waren. In Wassersuspension wurden sie durch zugefügte Lauge nicht gelöst.

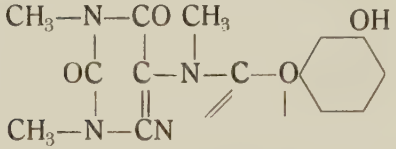
Analysen der Verbindung vom Schmelzpunkt 280—281 °:

0,0891 g Subst.: 17,4 ccm N (19 °; 751 mm).

0,1782 g Subst.: 0,3483 g CO_2; 0,0773 g H_2O.

Für $C_{22}H_{22}O_6N_8$ (Mol.-Gew. 494,26):
Ber.: C 53,41; H 4,49; N 22,68.
Gef.: C 53,31; H 4,85; C 22,56.

Resorcinmonokoffeinverbindung.



Da es sich gezeigt hatte, daß bei Alkaliüberschuß mehr Diverbindung entsteht als bei gerade berechneter Alkalimenge, wurden 3,3 g Resorcin und 6,9 g Chlorkoffein mit einer Lösung von 0,75 g metallischem Natrium in 40 g Wasser (alles gerade entsprechend monomolekularen Verhältnissen) am Steigerohr zusammengekocht.

Ein Stadium vollkommener Lösung, wie bei der Brenzkatechinkoffeinverbindung und auch bei der später zu beschreibenden Hydrochinonkoffeinverbindung trat hier nicht ein. Es war nur das Verschwinden des Chlorkoffeins und damit Hand in Hand gehend das Auftreten einer feinen Suspension zu beobachten. Nach 6 Stunden wurde das Kochen eingestellt.

Das nach dem Erkalten Abgesaugte wurde in Wasser suspendiert und mit Natronlauge getrennt, wobei es sich als aus etwa gleichen Teilen Mono- und Diverbindung bestehend erwies.

Der Hauptposten Monoverbindung wurde aus der Mutterlauge durch Fällen mit Kohlensäure gewonnen.

Kristallisationsmittel für die Monoverbindung: Benzol. Schmelzpunkt 197—198°.

Die Verbindung stellt kleine, weiße Nadeln dar, ohne

Geschmack und Geruch, welche die Murexidreaktion geben, halogenfrei sind und sich mit Wasser angeschüttelt, auf tropfenweisen Zusatz von Natronlauge lösen.

Ueber die Diverbindung s. später.

Analysen der Verbindung vom Schmelzpunkt 197—198°:

0,1190 g Subst.: 19,3 ccm N (18°; 752 mm).

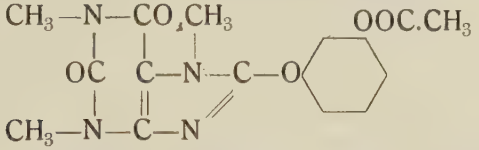
0,1723 g Subst.: 0,3492 g CO_2; 0,0766 g H_2O.

Für $C_{14}H_{14}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 302,15):

Ber.: C 55,60; H 4,67; N 18,55.

Gef.: C 55,27; H 4,97; N 18,82.

Acetylderivat der Resorcinmonokoffeinverbindung.



Zu 1,0 g Resorcinmonokoffeinverbindung gibt man 5,0 g Essigsäureanhydrid. In der Kälte ist auch beim Umschütteln keine Veränderung zu bemerken. Erst beim Erwärmen tritt Lösung ein. Man erhitzt zum Sieden und dunstet über kleiner Flamme etwas ein, nachdem man kurze Zeit im Kochen gehalten hat.

Bis zum nächsten Tag ist Kristallisation erfolgt. Die Kristalle werden abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Schmelzpunkt 123—124°. Die Mutterlauge wird mit Wasser ölig gefällt. Das Oel erstarrt beim Kratzen mit einem scharfkantigen Glasstab sofort.

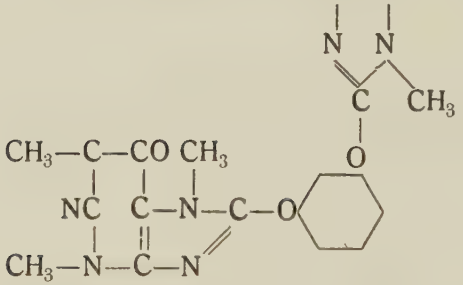
Die schwach gefärbte kristallinische Abscheidung wird aus Alkohol zweimal umkristallisiert. Das Produkt stellt rein weiße, geschmack- und geruchlose Nädelchen dar, die in Natronlauge unlöslich sind und die Murexidprobe geben.

Analysen:

0,1049 g Subst.: 14,6 ccm N (21 °; 762 mm).
0,1673 g Subst.: 0,3407 g CO_2; 0,0728 g H_2O.

Für $C_{16}H_{16}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 344,17):
Ber.: C 55,79; H 4,69; N 16,28.
Gef.: C 55,54; H 4,87; N 16,20.

Resorcindikoffeinverbindung.



1,1 g Resorcin, entsprechend 1 Molekül, 4,6 g Chlorkoffein, 2 Molekülen entsprechend, und die 2 Moleküle etwas übersteigende Gewichtsmenge, gleich 1,5 g, Kaliumhydroxyd wurden mit 30 g Wasser 8 Stunden lang am Steigerohr gekocht.

Eine klare Lösung fand nie statt. Mit dem allmählichen Verschwinden des Chlorkoffeins trat gleichzeitig eine feinpulverige Abscheidung ein.

Diese sowohl als ihre Mutterlauge, deren jede Mononeben Diverbindung enthielt, wurden, wie bei der Brenzkatechinverbindung ausführlich angegeben, getrennt.

Die Diverbindung wurde aus Xylol-Ligroingemisch umkristallisiert, oder besser durch Lösen in siedendem Chloroform, Versetzen dieser Lösung mit heißem Wasser bis zur Trübung nud Wegnahme der Trübung mit einer Spur Chloroform oder Alkohol.

Sie schmolz zwischen 288 und 289° und zeigte keine Halogenflamme am Kupferdraht; die Murexidreaktion trat schön ein. Die Verbindung bildet farblose, kleinste Nadeln ohne besonderen Geruch oder Geschmack und ist in Natronlauge unlöslich.

Analysen der Verbindung vom Schmelzpunkt 288—289°:

0,1258 g Subst.: 25 ccm N (19°; 753 mm).

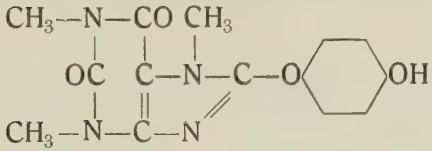
0,1854 g Subst.: 0,3617 g CO_2; 0,0827 g H_2O.

Für $C_{22}H_{22}O_6N_8$ (Mol.-Gew. 494,26):

Ber.: C 53,41; H 4,49; N 22,68.

Gef.: C 53,21; H 4,99; N 23,02.

Hydrochinonmonokoffeinverbindung.



0,5 g Natriummetall wurden in 40 g Wasser gelöst und mit dieser Lauge 2,2 g Hydrochinon und 4,6 g Chlorkoffein, d. h. von allen dreien gleiche Moleküle, 6 Stunden lang am Steigerohr gekocht.

Gegen Ende des Versuchs bestand vorübergehend eine klare Lösung bei ruhigem Kochen. Gleich darauf begann unter starkem Schäumen eine pulverige Abscheidung einzusetzen. Die Abscheidung vermehrte sich rasch unter heftigem Stoßen der Reaktionsmischung, so daß eine dicke, trübe Flüssigkeit entstand, worauf das Kochen eingestellt wurde.

Die beiden Verbindungen konnten hier durch wiederholtes Auskochen ihres Gemisches mit Wasser grob getrennt werden, indem sich der größte Teil (die Monoverbindung)

löste, während eine geringe Menge Diverbindung unlöslich zurückblieb.

Die Monoverbindung wurde durch Umkristallisieren aus Alkohol oder Wasser in winzigen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 206—207° erhalten.

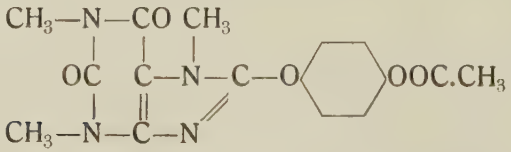
Sie gibt die Murexidreaktion und verbrennt am Kupferdraht ohne Halogenflamme. Sie ist geschmack- und geruchlos und in verdünnter Natronlauge löslich.

Die Diverbindung wird im folgenden beschrieben.

Analysen der Verbindung vom Schmelzpunkt 206—207°:
0,1068 g Subst.: 16,7 ccm N (13°; 767 mm).
0,1414 g Subst.: 0,2873 g CO_2; 0,0623 g H_2O.

Für $C_{14}H_{14}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 302,15):
Ber.: C 55,60; H 4,67; N 18,55.
Gef.: C 55,41; H 4,93; N 18,84.

Acetylderivat der Hydrochinonmonokoffeinverbindung.



2,0 g der Hydrochinonmonokoffeinverbindung wurden mit 10,0 g Essigsäureanhydrid übergossen und umgeschüttelt. Zunächst schien keine Einwirkung stattzufinden. Daher wurde über kleiner Flamme Lösung herbeigeführt und abgedunstet, bis Kristallisation einsetzte.

Am nächsten Tag wurde das Abgeschiedene an der Nutsche abgesaugt und aus viel Benzol umkristallisiert. Die Mutterlauge ließ auf Zusatz von Wasser noch etwas Stoff ausfallen, der aus Alkohol umkristallisiert wurde.

Schmelzpunkt des Produktes 210—211°. Dasselbe war

in Natronlauge unlöslich und gab die Murexidreaktion. Der Stoff besteht aus derben, kleinen, farblosen Nadeln ohne Geruch und Geschmack.

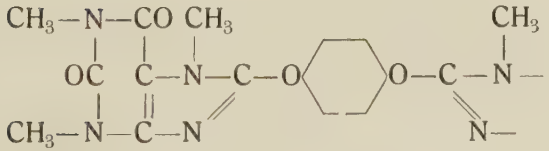
Mit Alkohol und etwas Schwefelsäure gekocht, trat der deutliche Geruch des Essigesters auf. Wurde die Lösung mit Wasser versetzt, so fiel ein Körper aus, der sich in verdünnter Natronlauge löste und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Hydrochinonmonokoffeinverbindung identifiziert wurde.

Analysen:

0,1307 g Subst.: 18,0 ccm N (21° 757 mm).
0,1735 g Subst.: 0,3541 g CO_2; 0,0774 g H_2O.

Für $C_{16}H_{16}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 344,17):
Ber.: C 55,79; H 4,69; N 16,28.
Gef.: C 55,66; H 4,99; N 15,93.

Hydrochinondikoffeinverbindung.



Je 1 Molekül Hydrochinon wurde mit 2 Molekülen Chlorkoffein und 2 Molekülen KOH, in angewandten Mengen 1,1 g Hydrochinon mit 4,6 g Chlorkoffein und 1,5 g KOH in 30 g Wasser am Steigerohr zusammengekocht.

Im Verlauf von 8 Stunden hatte alles angewandte Chlorkoffein einer gleichmäßigen, dickflüssigen Suspension Platz gemacht, die unter starkem Stoßen und Spritzen kochte.

Bei der Aufarbeitung des Versuchs wurden Gemische von Mono- und Diverbindung erhalten.

Die Monoverbindung wurde durch wiederholtes Auskochen der Gemische mit Wasser oder durch Behandeln derselben mit verdünnter Natronlauge herausgelöst. Die erhaltene Menge Monoverbindung war unbedeutend.

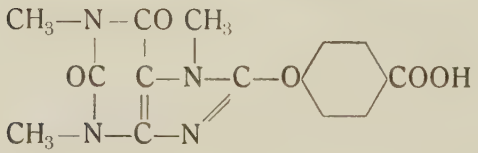
Die Diverbindung wurde wie folgt umkristallisiert: Die Verbindung wurde in Eisessig gelöst; durch Zusatz von ziemlich wenig Wasser erfolgte Trübung der klaren Lösung. Wurde diese Trübung durch einige Tropfen Eisessig behoben, so kristallisierte die Verbindung bald in feinen, weißen Nadeln aus. Schmelzpunkt scharf 285°. Die Verbindung war halogenfrei, geschmack- und geruchlos und gab die Murexidreaktion, nicht jedoch die Halogenprobe.

Analysen des Körpers vom Schmelzpunkt 285°:

0,2037 g Subst.: 40,0 ccm N (18°; 756 mm).
0,1573 g Subst.: 0,3074 g CO_2; 0,0688 g H_2O.

Für $C_{22}H_{22}O_6N_8$ (Mol.-Gew. 494,26):
Ber.: C 53,41; H 4,49; N 22,68.
Gef.: C 53,30; H 4,89; N 22,91.

Paraoxybenzoësäureoxykoffeinverbindung.



Auf 1 Molekül der Phenolkarbonsäure waren benötigt 1 Molekül Chlorkoffein und mindestens 2 Moleküle Aetzkali.

Es wurden daher 2,8 g p-Oxybenzoësäure mit 4,6 g Chlorkoffein, 3,0 g Aetzkali und 60 g Wasser am Steigerohr gekocht.

Die im Laufe von 8 Stunden entstandene, klare, gelbe Lösung schied bis zum anderen Tag nichts Festes aus. Sie

wurde daher mit dem gleichen Volum Wasser verdünnt und daraus mit Eisessig eine weiße Masse gefällt, die den Schmelzpunkt 241° wenig scharf zeigte. Das Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert.

Der Stoff kam daraus rein in kleinsten, weichen, seidenglänzenden Nädelchen vom Schmelzpunkt 243—244°. Der Körper ist chlorfrei und gibt die Murexidreaktion. Durch irgendwelchen Geruch zeichnet sich der Körper nicht aus. Der Geschmack ist ganz schwach bitter. In Wassersuspension wird er durch tropfenweises Zufügen von verdünnter Sodalösung spielend gelöst und durch Ansäuern mit Salzsäure wieder gefällt, enthält also eine freie Karboxyl-Gruppe.

Analysen:

0,1218 g Subst.: 17,6 ccm N (18°; 758 mm).
0,1745 g Subst.: 0,3472 g CO_2; 0,0713 g H_2O.

Für $C_{15}H_{14}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 330,15):
Ber.: C 54,52; H 4,27; N 16,97.
Gef.: C 54,26; H 4,57; N 16,91.

Alle Versuche, dahingehend, o-Oxybenzoësäure oder Salicylsäuremethylester mittels Alkali mit Chlorkoffein zu kondensieren, schlugen fehl, obgleich neben bloßem Zusammenkochen auch mehrstündiges Erhitzen im Einschlußrohr, und zwar sowohl mit Wasser, als auch mit Xylol versucht wurde.

Versuchte Kondensation von Phenol mit Hydroxykoffein.

1 Molekül Hydroxykoffein auf 1 Molekül Phenol, in angewandten Mengen 1,0 g Phenol und 2,1 g Hydroxykoffein ergaben bei 3stündigem Kochen in wässeriger Lösung am Rückflußkühler wie auch bei 2stündigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 160° die Ausgangsprodukte zurück. Verschmiert war kaum etwas.

Auch 9stündiges Kochen am Rückflußkühler mit einem Ueberschuß an Alkali sowie 9stündiges Erhitzen mit Alkali in der Bombe auf 150° lieferte bei der Aufarbeitung des Versuchs die Ausgangsmaterialien zurück. Nebenbei entstand ein ammoniakalischer Geruch.

Zur Spaltung der Phenol- und der Thymolverbindung des Koffeins durch Salzsäure.

Wie schon erwähnt, löst sich die Phenolverbindung wie die Thymolverbindung in kalter 38proz. Salzsäure klar auf; auch werden beide Stoffe aus dieser Lösung durch Wasser wieder unverändert abgeschieden.

Selbst durch längeres Kochen ihrer salzsauren Lösung werden diese Verbindungen nicht gespalten. Zusatz von Wasser liefert auch hier die Stoffe unzersetzt zurück.

Werden die Lösungen der beiden Stoffe in wasserfreiem Aether oder Xylol mit trockenem Salzsäuregas gesättigt, so scheiden sich die Stoffe zu Anfang des Einleitens der Salzsäure unter starker Wärmeentwicklung ab, um bei längerem Einleiten wieder in Lösung zu gehen. Wird nun so lange trockene Salzsäure eingeleitet, bis dieselbe nicht mehr absorbiert wird, und die Lösung in völlig trockene Bomben eingeschmolzen, so liefert 9stündiges Erhitzen der Bomben auf 160° die Ausgangsstoffe unverändert zurück.

Anders verläuft die Einwirkung der Salzsäure bei Gegenwart von Wasser und zugleich starkem Druck, wie folgende Ausführungen zeigen:

Spaltung der Phenolverbindung des Koffeins durch Salzsäure.

Eine klare Lösung von 5,0 g Phenolverbindung in 15,0 g 38proz. Salzsäure wurde im Einschlußrohr 9 Stunden lang auf 160° gehalten. Nachher wurde eine Probe des klaren Bombeninhalts durch Wasser nicht mehr gefällt. Die

Phenolverbindung war demnach als solche nicht mehr vorhanden. Der fast farblose, blanke Inhalt der Bombe wurde mit Aether mehrfach ausgeschüttelt und die vereinigten Auszüge durch Destillation aus dem Wasserbad von Aether befreit. Es hinterblieb ein roter Teer, von dem eine Spur, mit Eisenchlorid geprüft, deutliche Phenolreaktion zeigte. Der Teer wurde mit wenig Wasser angerieben und mit Bromwasser versetzt. Die Fällung wurde nach dem Umkristallisieren zuerst aus verdünntem Alkohol, dann noch aus Ligroin durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 95° als Tribromphenol identifiziert.

Beim Ausäthern des salzsauren Bombeninhaltes hatte sich viel in Aether unlöslicher Körper in ziemlich großen Kristallen abgeschieden, der, aus Wasser umkristallisiert, in sehr langen, dünnen, farblosen Nadeln erhalten wurde. Dieselben lösten sich leicht in Natronlauge. Ihr Schmelzpunkt lag über dem Siedepunkt der Schwefelsäure. Der Purinkern war, wie die Murexidreaktion erwies, intakt. Durch die Analyse wurde der Körper als Hydroxykoffein identifiziert. Durch Eindampfen des von Phenol durch Ausäthern völlig befreiten, sauren Bombeninhalts auf dem Wasserbad zur Trockne und Umkristallisation des Rückstandes aus Wasser wurde der Rest des Hydroxykoffeins gewonnen. Die Ausbeuten an (Tribrom)phenol und Hydroxykoffein waren fast quantitativ.

Hydroxykoffein ist in Aether beinahe unlöslich. In Alkali und Säuren ist es sehr leicht löslich. Durch Verdünnen der sauren Lösung mit Wasser läßt es sich nicht ausfällen, und nur bei Abwesenheit freier Säure aus Wasser umkristallisieren. Schmelzpunkt nach E. Fischer gegen 350°.

Analysen des neben Phenol erhaltenen Spaltungsproduktes:

0,1078 g Subst.: 24,7 ccm N (12°; 750 mm).
0,0939 g Subst.: 0,1566 g CO_2; 0,0425 g H_2O.

Für $C_8H_{10}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 210,12):
Ber.: C 45,69; H 4,80; N 26,67.
Gef.: C 45,48; H 5,06; N 27,08.

Spaltung der Thymolverbindung des Koffeins durch Salzsäure.

Die klare Lösung von 1 g Thymolverbindung in 5 g 38proz. Salzsäure wurde im Einschlußrohr 9 Stunden lang auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten der Bombe hatte sich aus der salzsauren Lösung an den Wandungen der Bombe wenig purpurrote, durchsichtige Schmiere abgeschieden, die beim Ausschütteln des Bombeninhalts in Aether ging. Der Aether wurde abdestilliert und der Destillationsrückstand mit kalter, verdünnter Natronlauge aufgenommen. Die klare, alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und die entstandene Ausscheidung in Aether gelöst, der bei freiwilligem Abdunsten einen gut kristallisierten Stoff von charakteristischem Thymolgeruch hinterließ. Die Lösung eines solchen Kriställchens in 1 ccm Essigsäure wurde durch 6 Tropfen Salpetersäure blaugrün gefärbt.

Die durch Ausäthern vollständig von freiem Thymol befreite, wässerig-salzsaure Lösung wurde auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Diese Kristallisation zeigte den sehr unscharfen Schmelzpunkt bei 295°. Durch Behandeln mit verdünnter kalter Natronlauge wurde sie in Hydroxykoffein und wenig noch unveränderte Thymolausgangsverbindung getrennt.

Spaltung der Phenolverbindung des Koffeins durch Alkali.

Wurden 2,0 g Phenolverbindung mit 40 g wässeriger Natronlauge von 15 Proz. am Rückflußkühler gekocht, so trat im Verlauf mehrerer Stunden völlige Lösung ein. Wurde

die klare Flüssigkeit, die schwach nach Ammoniak roch, mit Schwefelsäure angesäuert, so ging die entstandene Trübung beim Ausschütteln mit Aether in diesen über. Der Aether hinterließ beim Abdunsten lange, zugespitzte Kristalle von rosa Farbe und Karbolgeruch, welche die Eisenchloridreaktion auf Phenol gaben.

Aus der ausgeätherten, schwefelsauren Lösung wurde erst nach dem Ausfällen der Schwefelsäure durch Chlorbaryum eine Kristallisation erhalten. Zwar wurden auch aus dem Filtrat vom Baryumsulfatniederschlag durch Eingengen auf dem Wasserbade zunächst keine Kristalle erhalten. Jedoch nach vorsichtigem Neutralisieren der freien Salzsäure mit Natriumkarbonat kristallisierten bis zum anderen Tag lange Nadeln aus, die als Hydroxykoffein identifiziert wurden.

Des weiteren wurden 2,0 g Phenolverbindung durch ½stündiges Kochen mit 3,0 g fein zerriebenem Natriumhydroxyd und 50 ccm Alkohol aufgespalten. Aufarbeitung des Versuchs erfolgte auf analoge Weise, wie nachstehend bei Spaltung der Thymolverbindung durch Alkali ausgeführt. Es wurden hierbei ebenfalls Phenol und Hydroxykoffein isoliert.

Spaltung der Thymolverbindung des Koffeins durch Alkali.

1½ g Thymolverbindung wurde mit 4,5 g gepulvertem Kalihydrat und 50 ccm Alkohol am Rückflußkühler gekocht. Die nach einer Stunde entstandene klare Lösung roch schwach nach Thymol und löste sich spielend in Wasser. Wurde in diese Lösung Kohlensäure eingeleitet, so schied sich, deutlich erkennbar durch starken spezifischen Geruch, Thymol ab, das beim Ausschütteln mit Aether völlig in diesen überging und durch Verdunsten desselben in Kristallen erhalten wurde, welche die Identitätsreaktion des

Thymols gaben. Die ausgeätherte Lösung wurde abgedampft und der Rückstand wiederholt mit siedendem Alkohol extrahiert. Es hinterblieb rein weißes, anorganisches Salz. Die vereinigten Alkoholauszüge ließen beim Verdunsten Hydroxykoffein auskristallisieren.

Analysen des neben Thymol erhaltenen Spaltproduktes (Hydroxykoffein).

0,1302 g Subst.: 30,37 ccm N (20°; 753 mm).
0,1657 g Subst.: 0,2822 g CO_2; 0,0761 H_2O.

Für $C_8H_{10}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 210,12):
Ber.: C 45,69; H 4,80; N 26,67.
Gef.: C 45,39; H 5,02; N 26,92.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Thoms, sage ich für die mir während meiner Studienzeit sowie während der Ausführung dieser Arbeit zuteil gewordene gütige Unterstützung meinen aufrichtigen Dank.